临床研究

不同糖代谢状态人群慢性肾脏病的患病率及危险因素

肖倩蓉,范丽君,蒋 薇,赵德福,万 亨,潘道延,林 旭,张 彤,沈 洁
南方医科大学第三附属医院内分泌与代谢科,广东 广州 510630

摘要:目的 探讨不同糖代谢状态人群的慢性肾脏病(CKD)患病率及危险因素。**方法** 本横断面研究纳入2015年1月~2015年10月于南方医科大学体检中心及内分泌科门诊就诊的患者共934例,其中糖尿病患者425例,糖尿病前期患者243例,血糖正常人群266例,收集其一般资料及实验室检查等数据。CKD诊断标准采用:估算的肾小球滤过率(eGFR)<60 mL/min/1.73 m^2和/或尿微量白蛋白与尿肌酐比值(ACR)≥30 mg/g,建立多元Logistic回归模型探讨糖尿病前期与CKD的关系。**结果** 血糖正常组、糖尿病前期组和糖尿病组的CKD患病率分别为10.2%,26.3%,32.5%。糖尿病前期患者的CKD患病率较血糖正常组升高(P<0.001,OR=3.17,95% CI 1.94-5.17),糖尿病患者的CKD患病率较血糖正常组升高(P<0.001,OR=4.27,95% CI 2.72-6.65),糖尿病前期患者与糖尿病患者相比,CKD患病率无明显差异(P=0.115,OR=1.35,95% CI 0.95-1.91)。Logistic回归模型分析显示,校正性别、年龄、血压、高血压病史、血尿酸等混杂因素后,糖尿病前期(OR=2.03,95% CI 1.02-4.03,P=0.044)、糖尿病(OR=2.22,95% CI 1.16-4.25,P=0.016)分别与CKD独立相关。**结论** 糖尿病前期与CKD独立相关,因此提高糖尿病前期人群的检出率和管理水平、积极从糖尿病前期就采取干预措施防治CKD是十分有必要的。

关键词:糖尿病前期;糖尿病;慢性肾脏病;患病率

Prevalence of chronic kidney disease and its risk factors in subjects with different glucose metabolism status

XIAO Qianrong, FAN Lijun, JIANG Wei, ZHAO Defu, WAN Heng, PAN Daoyan, LIN Xu, ZHANG Tong, SHEN Jie
Department of Endocrinology, Third Affiliated Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510630, China

Abstract: Objective To investigate the prevalence of chronic kidney disease (CKD) in subjects with different glucose metabolism status. **Methods** Between January, 2015 and October, 2015, a total of 934 subjects without a previous diagnosis of diabetes visiting the Department of Endocrinology or Health Examination Center underwent oral glucose tolerance test (OGTT), which identified 266 subjects with normal glucose tolerance (NGT group), 243 pre-diabetic subjects, and 425 patients with diabetes mellitus group. The baseline characteristics and laboratory test data of the subjects were collected. The diagnosis of CKD was established for an eGFR <60 mL/min/1.73 m^2 or a ACR≥30 mg/g, and the prevalence of CKD were compared among the 3 groups. Logistic regression model was used to analyze the OR value of the risk factors of CKD. **Results** The prevalences of CKD in NGT, pre-diabetic and diabetic groups were 10.2% , 26.3% and 32.5% , respectively. Pairwise comparisons showed that the prevalence of CKD was significantly higher in pre-diabetic group (P<0.001, OR=3.17, 95% CI 1.94-5.17) and diabetic group (P<0.001, OR=4.27, 95% CI 2.72-6.65) than in NGT group, and was comparable between the pre-diabetic and diabetic groups (P=0.115, OR=1.35, 95% CI 0.95-1.91). Logistic regression analysis, after adjustment for age, gender, blood pressure, hypertension, blood lipids and uric acid, showed that pre-diabetes (OR=2.03, P=0.044) and diabetes mellitus (OR=2.22, P=0.016) were independently associated with CKD. **Conclusion** Glucose metabolism status has a significant independent impact on the incidence of CKD, suggesting the importance of early detection of pre-diabetes and timely interventions in pre-diabetic subjects in prevention CKD.

Key words: pre-diabetes; diabetes; chronic kidney disease; prevalence

糖尿病是慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的危险因素之一[1],2型糖尿病人群中CKD患病率可达40%~50%[2-3],糖尿病亦是欧美国家终末期肾衰(end-Stage renal disease, ESRD)的主要原因,至2030年,或58%的ESRD患者为糖尿病患者[4]。世界范围内糖尿病患病率逐年增加[5-6],Yang等[7]报道在中国糖尿病的患病率约为9.7%,糖尿病前期的患病率约为15.5%,换言而之,在中国约9240万人患有糖尿病,1亿4820万人处于糖尿病前期,目前中国人群中糖尿病前期与慢性肾脏病的关系的研究却鲜有报道,国内糖尿病防治指南未明确指出对糖尿病前期患者需定期行肾脏病筛查。本研究拟探讨糖尿病前期与慢性肾脏病发病关系,为是

收稿日期:2016-01-03
基金项目:广东省自然科学基金(S2013010016045)
作者简介:肖倩蓉,在读硕士研究生,E-mail: qianrongxiao@hotmail.com;范丽君,在读硕士研究生,E-mail: ivylj27@163.com。肖倩蓉、范丽君共同为第一作者
通信作者:沈 洁,教授,主任医师,博士生导师,电话:020-62784003,E-mail: shenjiedr@163.com

否有必要对糖尿病前期人群进行早期常规肾脏病筛查和干预提供理论依据。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选取2015年1月~2015年10月就诊于南方医科大学第三附属医院内分泌科门诊的资料完整的糖尿病患者425例,选取同期体检中心糖尿病前期患者243例,血糖正常者266例。收集其一般临床资料(年龄、性别、糖尿病病史、高血压病史、收缩压、舒张压)及相关实验室检查(空腹血糖、胆固醇、高密度脂蛋白、甘油三酯、血肌酐、血尿酸、尿微量白蛋白及尿肌酐)。排除标准:糖尿病肾病维持性血液透析患者,血清肌酐、尿微量白蛋白及尿肌酐资料不完整者。

1.2 糖尿病诊断标准

按照《2013中国2型糖尿病防治指南》诊断标准即WHO(1999年)糖尿病诊断标准[8]:有糖尿病症状者空腹(至少8 h没有进食热量)血糖≥7.0 mmol/L,或OGTT 2 h静脉血糖≥11.1 mmol/L,或随机静脉血糖≥11.1 mmoL/L则诊断为糖尿病;无糖尿病症状者两次复测静脉血糖结果符合上述要求亦为糖尿病患者;糖尿病前期(impaired glucose regulation, IGR)包括空腹血糖受损和糖耐量受损。空腹血糖受损(IFG)为空腹血糖在6.1~7.0 mmol/L,且OGTT 2 h血糖<7.8 mmol/L;糖耐量受损(IGT)为空腹血糖<7.0 mmol/L,OGTT 2 h静脉血糖在7.8~11.0 mmol/L。

1.3 慢性肾脏病(CKD)诊断标准

CKD的诊断标准为估算的肾小球滤过率(eGFR)<60 mL/min/1.73 m^{2}和/或尿微量白蛋白与尿肌酐比值(ACR)≥30 mg/g并持续3个月或以上[9]。采用改良的MDRD公式计算eGFR =175×[血肌酐(μmol/L)]$^{-1.234}$×年龄$^{-0.179}$×0.79(女性)[10]。

1.4 统计分析

统计分析均使用SPSS 19.0软件。正态分布计量资料使用均数±标准差表示。计数资料使用率来表示。多组间比较使用单因素方差分析(One-Way ANOVA)。对于不满足方差齐性的资料使用Brown-Foreythe检验。多组间比较,满足方差齐性条件的使用SNK检验,不满足方差齐性的使用Dunnett T_3检验。对于分类变量使用χ^2检验。采用多元Logistic回归分析CKD发生的相关危险因素,计算OR值和95%CI。双侧P<0.05认为差异有统计学意义。

2 结果

血糖正常者、糖尿病前期患者和糖尿病患者平均年龄分别为50.38、58.14和61.51岁。与血糖正常组对比,糖尿病前期患者的收缩压、舒张压、胆固醇、甘油三酯、血尿酸水平较高及eGFR较低。与血糖正常组对比,糖尿病患者的收缩压、舒张压、胆固醇、甘油三酯、血尿酸、血肌酐水平较高及eGFR较低。与糖尿病前期对比,糖尿病患者的空腹血糖较高,而两组间的血压、血尿酸、血肌酐、eGFR、胆固醇、甘油三酯均未见明显差异(表1)。

糖尿病前期患者CKD患病率较正常组升高(P<0.001,OR=3.17,95% CI 1.94-5.17,表2)。糖尿病患者CKD患病率较正常组升高(P<0.001,OR=4.27,95% CI 2.72-6.65,表3)。糖尿病前期患者与糖尿病患者间的CKD患病率无明显差异(P=0.115,OR=1.35,95% CI 0.95-1.91)。

表1 正常血糖组,糖尿病前期组及糖尿病组患者临床资料

Tab.1 Clinical data of NGT group, IGR group and DM group

Parameter	NGT group (n=266)	IGR group (n=243)	DM group (n=425)	P
Age (year)	50.38±13.59	58.14±11.41^{ac}	61.51±10.34^{b}	<0.001
Gender (male/female)	100/166	105/138	173/252	0.328
History of hypertension (%)	38 (14.3)	77 (31.7)^{a}	186 (43.8)^{b}	<0.001
SBP (mmHg)	123.89±18.68	135.95±19.10^{a}	137.93±19.13^{b}	<0.001
DBP (mmHg)	74.92±10.34	82.13±11.73^{a}	80.53±9.41^{b}	<0.001
FPG (mmol/L)	4.59±0.37	6.03±0.38^{ac}	7.58±2.29^{b}	<0.001
TC (mmol/L)	5.31±0.95	5.80±1.22^{a}	5.65±1.07^{b}	<0.001
HDL-C (mmol/L)	1.53±0.31	1.49±0.33	1.50±0.37	0.427
TG (mmol/L)	1.40±0.87	1.91±1.28^{a}	2.20±1.96^{b}	<0.001
eGFR (mL/min/1.73 m^2)	102.15±22.37	95.57±21.72^{a}	93.32±21.83^{b}	<0.001
Cr (μmol/L)	72.54±19.66	75.31±15.48	75.97±18.53^{b}	0.093
SUA (μmol/L)	340.90±97.53	374.85±101.62^{a}	373.15±97.82^{b}	<0.001

^{a}P<0.05 NGT group; ^{b}P<0.05 NGT group ; ^{c}P<0.05 DM group. SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; FPG: Fasting plasma glucose; TC: Total cholesterol; HDL-C: High density lipoprotein; TG: Triglyceride; eGFR: Glomerular filtration rate; Cr: Creatinine; SUA: Serum uric acid.

表2 正常血糖组、糖尿病前期组及糖尿病组间CKD的患病率差异

Tab.2 Prevalence of CKD in NGT group, IGR group and DM group

Groups	CKD	χ^2	*P*	OR	95% CI
NGT *vs* IGR	27 (10.2%)	22.67	<0.001	3.17	1.94-5.17
DM *vs* NGT	138 (32.5%)	44.84	<0.001	4.27	2.72-6.65
IGR *vs* DM	64 (26.3%)	2.76	0.115	1.35	0.95-1.91

表3 多元logistic回归模型分析糖尿病前期与慢性肾脏病的关系

Tab.3 Multiple logistic regression analysis of CKD in IGR patients

Variables	OR	95% CI	*P*
NGT	Control	Control	
IGR	2.03	1.02-4.03	0.044
DM	2.22	1.16-4.25	0.016
Gender	1.24	0.7-2.18	0.465
Age	1.06	1.01-1.06	0.014
History of hypertension	1.08	0.59-1.97	0.804
SBP	1.02	1.01-1.04	0.056
DBP	1.01	0.97-1.03	0.906
TG	1.16	0.98-1.37	0.075
SUA	1.01	1.01-1.02	0.005

建立多元Logistic回归模型分析显示，校正性别、年龄、血压、高血压病史、血尿酸后，糖尿病前期（OR=2.03，*P*=0.044，95% CI 1.02-4.03）、糖尿病（OR=2.22，*P*=0.016，95% CI 1.16-4.25）分别与CKD独立相关。

3 讨论

本研究显示，血糖正常组CKD患病率为10.2%，与我国CKD患病率10.8%相近[1]，糖尿病前期组及糖尿病CKD患病率分别为26.3%，32.5%，糖尿病前期组及糖尿病组的CKD患病率均比血糖正常组高，具有统计学意义，糖尿病组与糖尿病前期组相比，CKD患病率差异无统计学意义（*P*=0.115）。建立多元Logistic回归模型，调整性别、年龄、血压、高血压病史、血尿酸等混杂因素后糖尿病前期（*P*=0.044，OR=2.03，95% CI 1.02-4.03）、糖尿病（*P*=0.016，OR=2.22，95% CI 1.16-4.25）均为CKD的独立危险因素。本研究提示糖尿病前期人群的CKD患病率较血糖正常人群显著升高，糖尿病前期为CKD的独立危险因素。

研究证实，糖尿病前期是CKD发生发展的危险因子，其可能原因有以下几个方面。其一，血糖异常与血管功能障碍相关，糖尿病前期人群血糖水平虽然未达到糖尿病诊断标准，但仍高于正常人群，长期血糖升高可导致醛糖还原酶活化，使生糖基化终末产物（advanced glycation end-products, AGEs）生成增加，进而导致反应性氧化物（reactive oxygen species, ROS）生成增加[11]，最终通过损伤内皮细胞导致血管功能障碍。微血管病变在糖尿病前期已经开始发生，国内流行病学调查显示血糖异常组（FPG≥5.16 mmol/L）人群白蛋白尿比例明显高于血糖正常组人群[12]，糖尿病视网膜病变在正常人群中发生率为0%，在糖尿病前期发病率开始升高为4.2%，而在新诊断糖尿病个体中为5.4%[13]。其二，胰岛素抵抗（insulin resistance, IR）参与CKD发生，我国研究表明，中国人IGT/IFG者存在显著胰岛素抵抗，又有胰岛素分泌功能缺陷，但以前者为主[14]。IR通过引起免疫、炎症和激素水平的改变，及直接影响肾脏如足细胞改变[15]等多条途径影响肾脏功能及机体代谢，如引起细胞因子和脂联素[16]、瘦素[17]等介质的变化加重肾脏损害，而机体代谢与血流动力学的改变所产生的共同作用又进一步推动了肾脏疾病的进展。其三，肾脏功能在糖尿病前期已经开始发生改变。Sun等[18]学者对12833例受试者的研究发现，IGT与肾小球高滤过增加相关。最后，糖尿病前期可能合并其他慢性肾脏病的危险因素，代谢综合征患病率在不同糖代谢状态中的患病率也有统计学差异，在正常糖代谢组、糖尿病前期组和2型糖尿病组分别为16.3%、47.6%及64.6%，从正常糖代谢—糖尿病前期—2型糖尿病，代谢综合征患者中合并3种代谢综合征组分者的比例逐渐减少，而合并4种及5种代谢综合征组分者的比例逐渐增多[19-20]。本研究还显示糖尿病前期组血尿酸比正常血糖组明显升高，Yu等[21]对10 413例被试进行血尿酸与空腹血糖水平之间关系的分析结果类似，在女性被试中观察到血清尿酸水平、高尿酸血症发生率呈现随着空腹血糖上升而增加的趋势。除此以外，本研究结果显示糖尿病前期组血压，血脂比正常血糖组升高，其他CKD的危险因素发生率可能在在糖尿病前期阶段已经增加。

目前糖尿病前期的管理策略为定期随访，关注其他心血管疾病危险因素，同时建议通过饮食控制和运动以降低糖尿病发生风险，但对糖尿病前期患者的糖尿病慢性并发症筛查尚未作明确的要求[8]。我国糖尿病前期

患病率高与人们对于糖尿病前期的危险性认识不足并存，我国华南地区糖尿病前期患病率为16.8%，其中仅38.5%知晓自身为糖尿病前期，不足50%的糖尿病前期患者或进行生活方式干预[22]，这表明我国糖尿病前期患病率持续增长，对该人群的健康教育水平以及健康管理急需提高。本研究结果提示，有必要对糖尿病前期的人群进行肾脏病筛查，但是具体筛查的时间间隔还有待商榷。除了重视对糖尿病前期人群的管理与教育以外，提高糖尿病前期的检出率也是有必要的，使用不同的检测方法筛查得出的糖尿病患病率之间有差异，筛查糖尿病的方法包括空腹血浆血糖（fasting plasma glucose, FPG）及口服糖耐量试验（oral glucose tolerance test, OGTT），部分国家还将糖化血红蛋白（hemoglobin A1C，HbA1C）作为筛查糖尿病的一种方法[8]，使用OGTT + FPG，OGTT + HbA1C，HbA1C + FPG 以及OGTT+FPG+HbA1C方法筛查，糖尿病前期的检出率分别为 20.3%，24.2%，33.0%，34.3%[23]，在条件允许的情况下，至少使用HbA1C+FPG方法对人群进行筛查可提高糖尿病前期的检测率。

糖尿病前期人群的慢性肾脏病患病率较正常血糖人群显著升高，糖尿病前期组与糖尿病组相比，慢性肾脏病患病率差异无统计学意义，由于终末期肾脏病给社会及患者带来沉重的经济负担，因此提高糖尿病前期人群的检出率和管理水平，积极从糖尿病前期就采取干预措施防治慢性肾脏病是十分有必要的。

参考文献：

[1] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey[J]. Lancet, 2012, 379 (9818): 815-22.

[2] Bailey RA, Wang Y, Zhu V, et al. Chronic kidney disease in US adults with type 2 diabetes: an updated National estimate of prevalence based on Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)staging[J]. BMC Res Notes, 2014: 415.

[3] Thomas MC, Cooper ME, Zimmet P. Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease[J]. Nat Rev Nephrol, 2016, 12(2): 73-81.

[4] Collins AJ, Kasiske B, Herzog C, et al. Excerpts from the United States Renal Data System 2004 Annual Data Report: Atlas of end-stage renal disease in the United States-Perface[J]. Am J Kidney Dis, 2005, 45(1, 1): V5-7.

[5] Li R, Lu W, Jiang QW, et al. Increasing prevalence of type 2 diabetes in Chinese adults in Shanghai[J]. Diabetes Care, 2012, 35 (5): 1028-30.

[6] Magliano DJ, Soderberg S, Zimmet PZ, et al. Explaining the increase of diabetes prevalence and plasma glucose in Mauritius[J]. Diabetes Care, 2012, 35(1): 87-91.

[7] Yang WY, Lu JM, Weng JP, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med, 2010, 362(12): 1090-101.

[8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2015, 30(3): 26-89.

[9] Inker LA, Astor BC, Fox CH, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD[J]. Am J Kidney Dis, 2014, 63(5): 713-35.

[10] Ma YC, Zuo L, Chen JH, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2006, 17(10): 2937-44.

[11] Singh R, Barden A, Mori T, et al. Advanced glycation end-products: a review[J]. Diabetologia, 2001, 44(2): 129-46.

[12] 程根阳, 刘东伟, 刘章锁, 等. 河南省郑州市成年人血糖异常分布与慢性肾脏病的流行病学研究[J]. 中华肾脏病杂志, 2010, 26(3): 177-80.

[13] 李 慧, 纪立农. 新诊断2型糖尿病和糖尿病前期人群中糖尿病视网膜病变患病率及危险因素分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2007, 15(7): 387-9.

[14] 贾伟平, 项坤三, 陆俊茜, 等. 中国人糖耐量异常与胰岛素抵抗和胰岛素分泌[J]. 中国糖尿病杂志, 2000, 8(2): 67-71.

[15] Welsh GI, Hale LJ, Eremina V, et al. Insulin signaling to the glomerular podocyte is critical for normal kidney function[J]. Cell Metab, 2010, 12(4): 329-40.

[16] Deng G, Long Y, Yu YR, et al. Adiponectin directly improves endothelial dysfunction in obese rats through the AMPK-eNOS Pathway[J]. Int J Obes (Lond), 2010, 34(1): 165-71.

[17] Kazumi T, Kawaguchi A, Katoh J, et al. Fasting insulin and leptin serum levels are associated with systolic blood pressure Independent of percentage body fat and body mass index[J]. J Hypertens, 1999, 17(10): 1451-5.

[18] Sun ZJ, Yang YC, Wu JS, et al. Increased risk of glomerular hyperfiltration in subjects with impaired glucose tolerance and newly diagnosed diabetes[J]. Nephrol Dial Transplant, 2015: 385.

[19] 项守奎, 毕 艳, 胡 云, 等. 江苏省不同糖耐量人群代谢综合征的患病率研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2011, 19(6): 430-2.

[20] 严 婷, 李玲玲, 王怀明, 等. 2型糖尿病患者脂肪细胞因子与代谢综合征的关系[J]. 南方医科大学学报, 2014(2): 275-8.

[21] 余永强, 江朝强, 靳雅丽, 等.中老年人血尿酸与空腹血糖的相关性分析[J]. 中华流行病学杂志, 2014, 35(10): 1155-9.

[22] Zhuang QL, Wu LR, Lu YQ, et al. Awareness and intervention status of prediabetes among Chinese adults: implications from a community-based investigation[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(3): 4480-6.

[23] Okosun IS, Seale JP, Lyn R, et al. Improving detection of prediabetes in children and adults:using combinations of blood glucose tests[J]. Front Public Health, 2015, 3: 260.

(编辑：经 媛)